

306/423

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



02 SEP 2004



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/075900 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/02427**

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. März 2003 (10.03.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 10 447.6 9. März 2002 (09.03.2002) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MSE PHARMAZEUTIKA GMBH [DE/DE];**
Louisenstr. 114, 61348 Bad Homburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÜLLER, Sylvana, P. [DE/DE];** Heuschreckenweg 10, 06116 Halle (DE).
KOCH, Jürgen [DE/DE]; Aukammallee 1, 65191 Wiesbaden (DE).

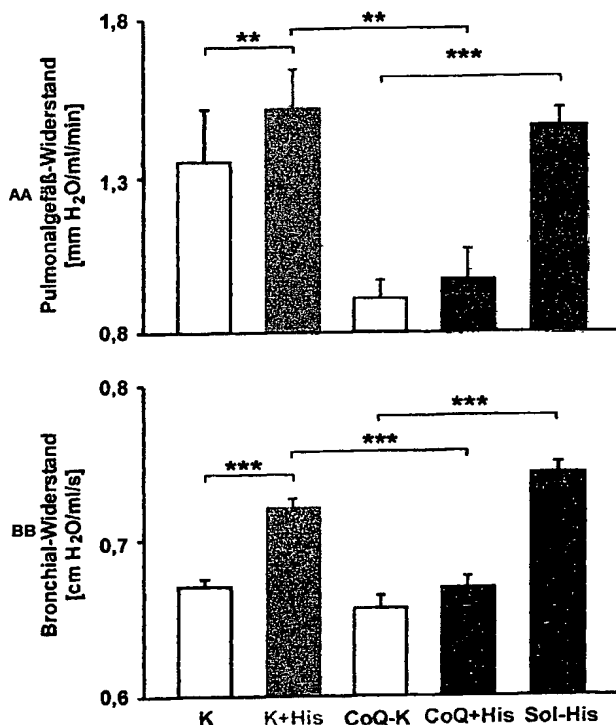
(74) Anwälte: **SCHREIBER, Christoph** usw.; von Kreisler Selting Werner, Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: UTILIZATION OF UBIQUINONES FOR INFLUENCING THE EFFECT OF HISTAMINE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON UBICHINONEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER HISTAMINWIRKUNG



AA BRONCHIAL RESISTANCE
BB PULMONARY VASCULAR RESISTANCE

(57) Abstract: The invention relates to the utilization of ubiquinones for reducing the effect of histamine.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Ubichinonen zur Verminderung der Wirkung von Histamin.

WO 03/075900 A2



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verwendung von Ubichinonen zur Beeinflussung der Histaminwirkung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Ubichinonen zur Behandlung von Entzündungserkrankungen und Beeinflussung der Wirkung von Histaminen.

Ubichinone sind prenylierte Chinone und in der Tier- und Pflanzenwelt weit verbreitet. Es handelt sich um Derivate von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon, die in Sechsstellung linear verknüpfte Isopreneinheiten aufweisen. Je nach Anzahl der Isopreneinheiten werden die Ubichinone als Q-1, Q-2, Q-3 usw. bezeichnet. Bei den meisten Säugetieren einschließlich des Menschen überwiegt Q-10 (2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzochinon). Ubichinone dienen als Elektronenüberträger in der Atmungskette, sie sind beteiligt an der zyklischen Oxidation und Reduktion von Substraten im Zitronensäurezyklus. Ubichinone Q_n sind Voraussetzung für die Energieversorgung aller Zellen. Der oxidative Stress, der unter anderem durch hohen Sauerstoffverbrauch entsteht, löst Schäden an den Membranen von Mitochondrien und Zellen aus, die zu akuten oder degenerativen Störungen führen.

Ubichinone wurden bisher in der Therapie von Herzerkrankungen verwendet.

WO 00/47192 offenbart die Verwendung von Ubichinonen zur Behandlungen von Schmerzen.

Histamine gehören zu den zentralen Mediatoren von Entzündungsreaktionen. Üblicherweise werden beispielsweise bei der Aktivierung von Mastzellen durch immunologische Stimuli pre-formierte Mediatoren wie Histamin aus Granula durch Exozytose freigesetzt, gleichzeitig kommt es zur Neusynthese von Prostaglandin, SRS-A und anderen Leukotrienen.

Ishihara et al. beschreiben in Arzneimittelforschung 35 (1), Nr. 6, (1985) Seite 929 die Wirkung von Ubichinon Q-10 auf die Freisetzung von Histaminen oder SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis) aus präpariertem Lungengewebe und Tracheastücken von Meerschweinchen. Untersucht wurde die Histaminfreisetzung bei Einwirkung von γ -Globulin auf Lungengewebe, hierbei wurde gefunden, dass die Ausschüttung von Histaminen und SRS-A verringert wurde. Die Kontraktion des Lungengewebes durch zugesetztes Histamin wurde bei kontinuierlicher Verabreichung von Coenzymen Q 10 erhöht. Das Gewebe war nicht belüftet.

Im Gegensatz hierzu wurde nun gefunden, dass Ubichinone die Wirkung von Histamin und anderen Mediatoren vermindern können.

Ubichinone im Sinne dieser Anmeldung umfassen Ubichinon-Q_n-Verbindung, wobei n bevorzugt im Bereich 8 bis 10 liegt. Ubichinone umfassen weiterhin die Ubihydrochinone, die mit den Ubichinonen im Gleichgewicht stehen sowie einfache Ester der Ubihydrochinone mit kurzkettenigen Carbonsäuren mit 8 bis 10 C-Atomen, beispielsweise Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure, die nach der Applikation in die entsprechenden Ubichinone umgewandelt werden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich um das 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzochinon.

Mittel zur Hemmung der Histaminfreisetzung sind bekannt. Überraschenderweise wurde jedoch nun gefunden, dass Ubichinone in der Lage sind, die Wirkung von Histaminen zu vermindern. Die Verminderung kann soweit gehen, dass es zur einer Aufhebung der Wirkung von Histamin kommt. Im Gegensatz zu anderen Mitteln wird zwar Histamin freigesetzt, allerdings seine Wirkung vermindert. Solche Mittel sind bisher nicht beschrieben worden. Die Einsatzmöglichkeiten bestehen also bei allen

Zuständen, bei denen eine Wirkung von Histamin unerwünscht ist, unabhängig von der Ursache der Histaminausschüttung.

Gegenstand der Erfindung ist daher zum einen die Verwendung von Ubichinon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen. Besonders geeignete Erkrankungen sind bronchopulmonale Entzündungserkrankungen, da durch die Gabe von Ubichinon die Bronchokonstriktion vermindert werden kann. Ubichinon eignet sich daher zur Behandlung von Bronchitis, Lungenentzündung, Heuschnupfen, allergischem Asthma und Hauterkrankungen. Durch die Histaminwirkung kommt es beim allergischen Asthma zu einer Erstarrung und Versteifung des Lungengewebes. Durch die Hemmung der Wirkung des Histamin stellen Ubichinone ein geeignetes therapeutisches Mittel dar.

Auch in Fällen der Multiple Chemical Sensivity (MCS) sind Ubichinone zur Behandlung geeignet.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung kann Ubichinon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verminderung der Wirkung von Histamin nach einer Histaminausschüttung genutzt werden. Histaminausschüttung ist ein zentraler Bestandteil in vielen Körperreaktionen, beispielsweise bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (Typ 1) beim Endotoxinschock, bei Verbrennungen, bei Nierenversagen und bei pharmaka-induzierten Histaminausschüttung.

Solche pharmaka-induzierten Histaminausschüttungen können durch verschiedene Mittel ausgerufen werden. Häufig sind sie im Zusammenhang mit dem Einsatz von D-Tubocurarin, Suxamethonium, Opiaten, Röntgenkontrastmitteln, Narkotika und Chloroquin.

Die Ubichinone können in auf den jeweiligen Anwendungsfall angepassten Formen eingesetzt werden. Je nach Art der Applikation können orale,

inhalative, intravenöse, intraarterielle, subkutane, intrakutane, intramuskuläre oder topische Applikationsformen gewählt werden. Besonders geeignet sind Anwendungsformen, bei denen Ubichinon in Form von Nanopartikeln mit einer Größe von 10 bis 1.000 nm vorliegen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Ubichinon zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika zur Verminderung der Histaminwirkung.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Ubichinon zur Beeinflussung der Wirkung von Histamin und anderen Mediatoren. Andere Mediatoren sind solche Mediatoren, die ebenfalls als Reaktion in Entzündungsprozessen freigesetzt werden, insbesondere PAF (platelet activating factor), Leukotriene sowie SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis).

Damit eignen sich Ubichione zur Beeinflussung der Bronchokonstriktion der Lunge, des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der Elastizität der Lunge, von Darmkontraktion, Epitelkontraktionen, Gefäßkontraktionen, zur Verminderung von Katicholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark, histaminbedingtem Juckreiz oder Schmerz an Nervenendigungen, übermäßiger Magensaftsekretion, Tachykardie und der positiv inotrope Wirkung am Herzen.

Figur 1 zeigt die Wirkung von CoQ-10 im Versuch gemäss Beispiel 1.

K = Kontrolle

His = Histamin

CoQ = Coenzym Q

Sol = Solvenz (Ethanol, Glycerin, Lecithin, Tris-Puffer pH 7,4)

*** = $P < 0,001$

** = $P < 0,01$

Die Wirkungsweise von Ubichinon wird durch das folgende Beispiel näher erläutert.

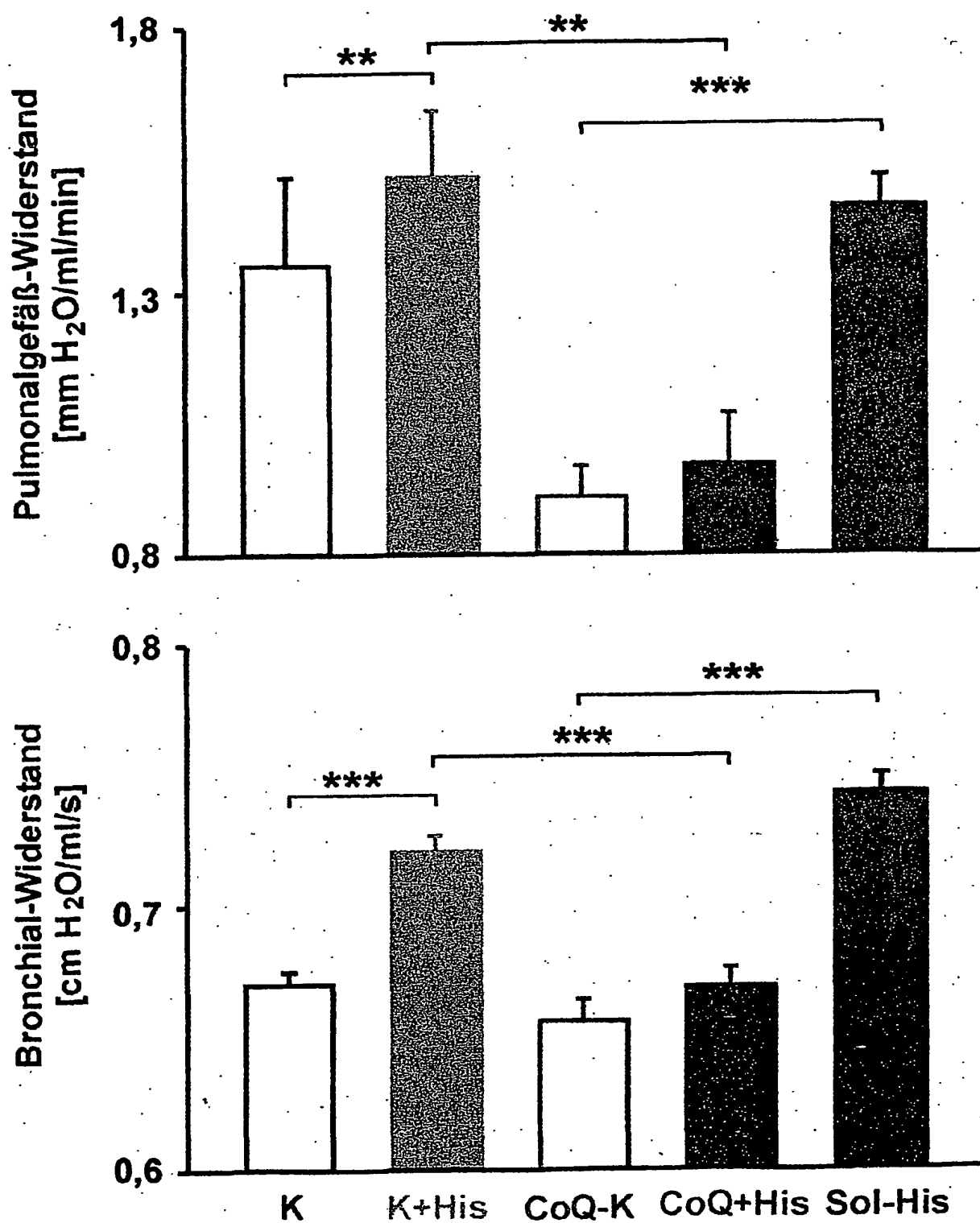
Beispiel 1

Isolierte, perfundierte und ventilierte Lungen von erwachsenen Ratten (280 bis 330g Körpergewicht) wurden 50 pg/Lunge Histamin injiziert. Dies löste nach 2 bis 3 Stunden eine Konstriktion an den Bronchien- und Pulmonalgefäßen mit Abnahme der Lungendehnbarkeit aus. Die vorherige Zugabe von 2,7 µm CoQ-10 im Perfusat verhinderte die verzögerte Histaminreaktion vollständig und schwächte die spontane Lungengefäß-Vasokonstriktion sogar unter der Kontrollperfusion ab.

Patentansprüche

1. Verwendung von Ubichinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verminderung der Histaminwirkung von Erkrankungen ausgewählt aus Bronchitis, Lungenentzündung, allergisches Asthma, Multiple Chemical Sensivity, Heuschnupfen, Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (Typ I), Endotoxinschock, pharmaka-induzierte Histaminausschüttung, Hauterkrankungen, Nierenversagen und Verbrennung.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmaka-induzierte Histaminausschüttung durch D-Tubocurarin, Suxamethonium, Opiate, Röntgenkontrastmittel, Narkotika und/oder Chloroquin hervorgerufen wird.
3. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass Ubichinon in Form von Nanopartikeln mit einer Größe von 10 bis 1000 nm vorliegt.
4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in einer Form zur oralen, inhalativen, intravenösen, intraarteriellen, subkutanen, intrakutanen, intramuskulären, topischen Anwendung vorliegt.
5. Verwendung von Ubichinonen zur Beeinflussung der Wirkung von Histaminen und anderen Mediatoren.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Mediatoren ausgewählt sind aus der Gruppe PAF und Leukotriene.

7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass Ubichinonen zur Beeinflussung der Bronchokonstriktion der Lunge, des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der Elastizität der Lunge, Darmkontraktionen, Ephenelkonstriktion, Gefäßkontraktionen, zur Verminderung von Katecholaminausschüttungen aus dem Nebennierenmark und/oder histaminbedingten Juckreiz oder Schmerz an Nervenendigungen, übermäßiger Magensaftsekretion, Tachykardie und/oder der positiv inotropen Wirkung am Herzen.
8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Ubichinon in Form von Nanopartikeln mit einer Größe von 10 bis 1000 nm vorliegt.
9. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Ubidacarenon 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzochinon ist.
10. Verwendung von Ubichinonen zur Herstellung eines Nahrungsergänzungsmittels oder kosmetischen Mittels zur Verminderung der Histaminwirkung.



Figur 1

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/02427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/122 A61P11/06 A61P1/08 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, SCISEARCH, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YE C-Q ET AL: "A MODIFIED DETERMINATION OF COENZYME Q-10 IN HUMAN BLOOD AND COQ-10 BLOOD LEVELS IN DIVERSE PATIENTS WITH ALLERGIES" BIOFACTORS, vol. 1, no. 4, 1988, pages 303-306, XP008020325 ISSN: 0951-6433 page 306, column 1, paragraph 5 abstract	1
X	US 5 660 835 A (NYCE JONATHAN W) 26 August 1997 (1997-08-26) column 6, line 45 - column 7, line 22 column 5, line 53 - line 65 ----- -/--	1,3-6, 8-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2003

Date of mailing of the international search report

-9. 01. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/ 03/02427

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	GAZDIK F ET AL: "Decreased levels of coenzyme Q10 in patients with bronchial asthma." ALLERGY (COPENHAGEN), vol. 57, no. 9, September 2002 (2002-09), pages 811-814, XP001161297 September, 2002 ISSN: 0105-4538 page 811, column 2, paragraph 2 - paragraph [0003]	1,3-6, 8-10
X	----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 006, no. 223 (C-133), 9 November 1982 (1982-11-09) & JP 57 128624 A (TAKEDA YAKUHHIN KOGYO KK), 10 August 1982 (1982-08-10) abstract	1,3-6, 8-10
X	----- SAGAWA Y: "Effects of neuquinon (Coenzyme Q10) on the patients with chronic pulmonary disease accompanying dyspnea" JAPANESE JOURNAL OF CHEST DISEASES 1985 JAPAN, vol. 44, no. 9, 1985, pages 774-782, XP008020324 page S165, column 2, paragraph 5	1
X	----- US 5 891 469 A (AMSELEM SHIMON) 6 April 1999 (1999-04-06) column 2, line 18 - line 33	1
A	----- US 6 197 349 B1 (WESTESEN KIRSTEN ET AL) 6 March 2001 (2001-03-06) column 1, line 14 - line 34 column 5, line 56 - column 6, line 47 claim 4 -----	